# ANTIMICROBIAL CHE-MOTHERAPY

## Chapter 8

موضوع انهرده Antimicrobial Chemotherapy
واحد يقولي يعني أنتم ماشيين ازاي في منهجكم, عايزين تعلمونا ايه؟
عايز أعلمك في الـGeneral bacteriology كل ما يتعلق بالـbacterial cells.
يعني في الـChapter الأولاني أخدنا Introduction لنوع الـخليه بتاعه الـbacteria
الـchapter الـتاني أخدنا الـStructure بتاعها
الـchapter الـتالـت خدنا الـStructure بتاعها و الـRequirements of growthازاي تقدر تعيش و تـ Replicate
أبتدائاً من الـchapter الـرابع للسابع أبتدأنا نخش في الـتركيب الـجيني بتاع الـBacteria
خدنا الـBacteriophage عشان لما نعرف ان الـbacteriophage ممكن يديلها part من الـGenome بتاعها، ده كان الـمقصود
ثم خدنا Chapter خمسه الـbacterial genetics... يعني أيه Genome و درسناه بالـتفصيل،

Chapter 6 ايه الـbacterial variations أنواعه و ازاي الـbacteria ممكن تكتسب genes
ثم في Chapter سبعه ممكن على هامش استخدام هذا الـgenetics تطبيقياً؟ نعم، في ايه؟ في الـGenetic engineering زي ماشوفنا في الـحصه الأخيره،
طيب، جه الـدور دلوقتي نعرف ازاي نكافح الـbacteria. هنكافحها فين؟ ماهو ياجوا الـجسم يا بره الـجسم،

طب لو جوا الـجسم، يعني هي دخلت جسمك و عملتلك الـinfection، ازاي أقدر أكافحها؟ بإني أدي antibiotics، ها؟
الـcellular toxicity جزء من الـكلام, هقوله،
طب لو بره الـجسم أزاي أكافح الـbacteria؟ اني أعمل sterilization و disinfection و ده عنوان الـ chapter الـلي جي
و أخر chapter في الـGeneral bacteriology الـلي هو Chapter 10، بنشوف بقى خط هجوم الـ bacteria الـلي هو بيهاجمنا ده

عشان اعتباراً من Chapter 11 نشوف خط دفاعنا الـلي هو الـimmunity ، يعني احنا الأسبوع الـلي جي ان شاء الـله هنخلص الـGeneral bacteriology، أنهرده و الأسبوع الـلي جي هنخلص chapters 8,9,10 و يبقى كده عرفنا كل شئ عن الـbacteria عشان نبدأ نمهد بقى لطب أزاي جسمنا هيدافع بقى؟ ها، أيه هو الـ immune system و أزاي هيشتغل، يبقى ده branch جديد إن شاء الـله، okay؟؟ ماشي كده؟
لما اسيب الـعنوان ده كده من غير ما أشرحه الـبعض بيفهم غلط،

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.com

واحد يقولك Chemotherapy؟ ؟ احنا مالنا و مال الـtumours؟! مش كلمه Chemotherapy دي بتستخدم في علاج الـtumours؟ اسمها Cancer chemotherapy،
كلمه Chemotherapy يعني العلاج بأستخدام drugs متصنعه chemically. ده اللي مقصود من كلمه Chemotherapy.
Chemo يعني agent و therapy يعني علاج، فاحنا بنتكلم عن عنوان اسمه Antimicrobial Chemotherapy

يعني أستخدام الـDrugs في علاج الـMicrobial infection، فا لازم ناخد شويه definitions في الأول،
Antimicrobial Chemotherapeutic agents
يعني ايه بقى Antimicrobial chemotherapeutic agents؟
ادام قلت chemotherapeutic agent يبقى drug او Chemical agent
ماهياش natural occurring لكنها synthetic

بستخدمها Antimicrobial يعني to kill او أضعف الأيمان to inhibit the growth or multiplication of microorganisms، تعالى نشوف الـDefinitions تاني على فكره الـ Definitions دي مهمه.
و في الغالب في الغالب، definitions هذا الـChapter و الـChapter اللي بعده بيجي منهم سؤال في نص السنه،

لما بيبقى عندنا سؤال define بنحرص على ان يكون واحده من الـDefinitions من Definitions هذا الـ Chapter و اللي يليه عشان الـdefinitions فيهم كتير، فا اول Definition يعني أيه Antimicrobial therapeutic agent
يعني chemically synthesized substance، Drug يعني، متصنع في مصانع الـPharma، مالـه؟

that's used either to treat infection either by killing organism، اني أقتل الـ organism و اخلص منه تماماً أو أضعف الأيمان أinhibit, أ stop its growth and multiplication كويس،
طالما قلت chemically synthesised يبقى قصدي بيتصنع في المصانع مش كده؟
طيب امال ايه الكلمه دي Antibiotics،

## Antibiotics

دي الكلمه الأَصليه، دي الكلمه اللي اتعلمنا منها الـAntimicrobial chemotherapy
دي low molecular weight substances..
Produced as secondary metabolites أثناء ما الـbacteria بتgrow و بتعمل metabolic activity بيطلع End products منها، هذه الـEnd products اللي بتطلع منها و بنعتبرها secondary metabolites لاقينا ان فيها الأثر اللي لما اتعلمناه رحنا قلدناه في المصانع،

يبقى such metabolites الـلي بتبقى produced as secondary metabolites من بعض الـ bacteria مالـها؟ لها antimicrobial activity ، يعني ايه؟
يعني برضو تقدر تkill او تinhibit الـgrowth بتاع الـmicrobes
و تاريخياً عشان اخليك ترتب الأحداث في دماغك، أول antibiotic تم أكتشافه و استخلاصه و استعمالـه كان الـ Penicillin اكتشف سنه 29

كان الـعالـم ايه الـلي اسمه Fleming شغالـ تجارب كده على Bacteria بص كده لقى في مره من الـمرات بيزرع bacteria في طبق بص لقى الـbacteria في وسط الـطبق محصلهاش Growth مع انه فرد الـbacteria على الـطبق كله، و عملت Growth بس بحرف الـطبق كده، أستغرب! انا فارد الـbacteria بتاعتي على الـطبق كله أشمعنا بتGrow في الـحروف كده و مش بتgrow في الـنص!؟ مقدرش يفسر،
ساب الـطبق و خلاه لحد ما ربنا يهديه للأجابه، فا ربنا هداه فعلاً بعد كام يوم، بص في الـطبق لقى الـfungus بياخد وقت عشان يgrow، كان في Fungus بس هو لسه مش شايف بعينه، بعد كام يوم لقى fungus كالـع هنا في الـنص عامل بالـظبط زي الـلي أنتم بتشوفوه على رغيف الـعيش لما يعفن، كده عامله أخضر ف أبيض ف أسود،

فا قعد يدرس بقى لحد ماقلك الـFungus بيproduce ماده ، الـماده دي بتنتشر في الـmedia و بتمنع the growth of the organism، لكن لما بدأ يقل الـconcentration بتاعها الـorganism قدر ي grow بعيداً عن الـFungus الـلي طالـع في الـنص ده
فا بدأ يستخلص الـماده دي و يدرسها، الـfungus كان اسمه Penicillium (فطر عفن الـخبز) فا سمى الـماده الـماده الـمستخلصه دي Penicillin. اذا الـPenicillin لما اجي اشوفه الأقيه ايه بقى؟ له molecular weight, له molecular weight ليه؟؟ عشان يبقى soluble و يdiffuse، يخرج من الـorganism و ينتشر في الـmedia كمان،
يبقى له molecular weight، Antimicrobial substance، produced as secondary metabolite، أثناء الـgrowth and replication of microorganism مالـها؟ لها antimicrobial effect؟ يعني تقدرتkill او تinhibit الـgrowth of microorganisms،

طيب، تم أستخلاص الـماده دي و الـPurification بتاعها و نزرع الـPenicillium و نكتره و نسيبه لما يطلع Penicillin و ناخد الـPenicillin نعالـج به،
بس كان الـسؤالـ لما كان عدد سكان الأرض كان قليل و الـinfections محدوده اه، و ممكن استنى على الـ organism لما ينتج الـPenicillin، لما الـناس كترت و لما الـinfections انتشرت، ينفع ابقى تحت رحمه organism يطلعلي شويه Antibiotic؟؟!
يبقى نقوم ندرس الـStructure بتاعه الـAntibiotic ده و نروح نصنعه في مصانع الـPharma، مش كده؟؟

اه، يبقى لما أصنعه في مصانع الـPharma ميبقاش أسمه Antibiotic لأنه مش أصبح natural occurring أصبح synthesized يبقى أسمه Antimicrobial chemotherapeutic agent، ده الـفرق الأساسي بينهم، أوكيه يا ولاد؟
طب لو انا جبت نفس الـstructure بتاعه الـPenicillin و عملت Penicillin متصنع، يبقى أسمه Synthetic antibiotic.

بص دي هتلخبطكم بقى، يعني بقى في 3 كلمات،
..Antibiotic - Antimicrobial Chemotherapeutic Agent - Synthetic Antibiotic
أيه الـفرق بين الـ3 كلمات دول؟
تعالـى نشوف الـantibiotic دون،
natural occurring ولا لأ؟ أه يبقى هحط حرف الـN، for natural occurring
وله Structure معين؟ تركيبه معينه؟ أيوا أسمها S1
طيب الـChemotherapeutic agent الـلي هو الـتعريف الأولاني مهواش natural occurring ده synthetic هحط H for synthetic مثلاً، ها،
وله Structure مختلفه عن الـAntibiotics يبقى S2 فهمتوا؟
يبقى الـAntimicrobial chemotherapeutic agent ماده drug بنصنعها في الـمصنع لها Structure معين يبقى synthetic و لها structure معين سميناه S2، لكن الـAntibiotic ماده natural occurring ولها Structure مختلف وليكن S1، صح؟

يبقى الـSynthetic antibiotic يبقى مين؟ يبقى بص كده، يبقى مهواش natural occurring لأني هحضره Synthetic يبقى هياخد رمز TH for synthetic صح؟ لكن له structure بتاعه مين؟ بيتاعه S1 بتاعه الـAntibiotic شفت بقى الـفرق بين الـ3 كلمات؟ أهو، تاني،
الـAntibiotic له Structure معين و natural occurring، الـbacteria or fungus بيعملوله production، تمام حلو.
الـ Antimicrobial chemotherapeutic agent داحنا قعدنا نالـف دوا ملهوش دعوه بالـ Structure الأولاني و صنعناه في الـمصانع يبقى اسمه antimicrobial chemotherapeutic agent

أمالـ يعني أيه synthetic antibiotic؟ يعني خدت الـStructure بتاعه الـantibiotic و اتعلمته بالـظبط و رحت قلدته و صنعته في الـمصنع، فا بقى synthetic لكن له نفس الـStructure بتاعه الـ Antibiotic يبقى اسمه Synthetic antibiotic
طيب لو بدأت استخدم antibiotic أو Synthetic antibiotic و لقيت الـbacteria بدأت تقاوم؟ منا ممكن اعمل فيه تعديل.

أقولك مثالـ يعني لو بستخدم الـPenicillin و لقيت الـbacteria بتطلع Penicillinase ، الـ Penicillinase بيضرب الـB-Lactame Ring، طيب مانا أجيب الـPenicillin ده في الـمصنع و أعمله modification و أغيل في الـB-Lactane ring structure بحيث الـbacteria متعرفش تضربها

يبقى انا عملت ايه كده هنا، يبقى انا اخدت الـPenicillin نفسه و عدلت فيه يبقى يطلع الـمسمى الـجديد ده Semi-synthetic antibiotic، ده مالـه؟ ده Chemically modified antibiotic يعني هنا بقى انا جبت الـAntibiotic الأصلي بس عملت فيه Chemical modification، ليه؟ To achieve a desired property، عشان احقق صفه انا راغب فيها، عشان أقاوم الـEnzyme الـلي الـbacteria بتطلعه،

فعلاً، عملنا من الـ,Penicillin Penicillin derivatives كتييره هتدرسوها في الـPharma،

مثلاً عملنا الـMethicillin

أذاً يبقى عندي 4 definitions قريبين قوي من بعض الـفروق بينهم صعب تلقطها الأ لو فهمت الـكلام الـلي بقوله ده.

نبدأ بالـAntibiotic، أكتشفنا ان الـBacteria and fungus بيproduce ماده ممكن استغلها في ان انا اعالـج bacterial infection ساميناها Antibiotic، لها Structure معين و naturally produced

الـناس بتوع الـPharma اجتهدوا و عملولنا مواد تانيه تقدر تهاجم الـbacteria و تقتلها او توقف الـGrowth بتاعها ملهاش علاقه بالـstructure بتاعه الـAntibiotics، Structures مختلفه S2 و متصنعه في الـمصانع، سميناها Antimicrobial chemotherapeutic agents

طيب لو انا عجبني Antibiotic بس بدل مانتظر الـbacteria او الـfungus يعملوله production قمت واخد الـStructure بتاعاته بالـظبط و قمت مصنعها في الـمصنع، و قمت مسميه Synthetic antibiotic

طيب لو خدت الـAntibiotic نفسه حتى الـsynthetic antibiotic و عملت فيه modification عشان اتغلب على مشكلهٍ ما ها، يبقى اسمه semi-synthetic antibioticواضح الـ4 definitions دول؟

## Bacteriostatic Agent

الـAntibiotic زي ماقلنا في الـdefinition, يأما الـChemotherapeutic agent, يا بيقتل يا بيوقف الـGrowth، هناخد تعريفين في الـكلام ده،

كلمه bacteriostatic agent، امته أسمي الـantibiotic, bacteriostatic agent؟؟

لما يstop الـgrowth، لأن كلمه Bacteriostatic ، static يعني يوقف، حاجه ثابته

يعني كلمه Bacteriostatic agent هو antimicrobial agent that مقدر أقول kill هنا بقى، that inhibit the bacterial growth and multiplication.

طيب لو وقفت الـantibiotic في هذه الـحالـه، قبل مايكون الـorganism مات تماماً، يقدر الـorganism يستعيد حياته مره تانيه و يgrow و يreplicate؟ نعم، عيب الـbacteriostatic antibiotics ان ممكن الـmultiplication يحصله Resumption يبقى resumed لو عملنا Remove لل Antimicrobial Agent، لو وقفت الـantibiotic الـorganism هيرجع يعيش تاني

لأ نقف وقفه هنا و نناقش نقطه مهمه بنمارسها غلط في حياتنا، الـسؤالـ الـي أنتم هتسئلوه

طب الـدكتور الـلي يوصف bacteriostatic agent بيهزر مع الـorganism؟؟! بالـظبط يعني، يعني عايز أدي Antibiotic يوقف الـgrowth ولما أوقف الـAntibiotic الـgrowth يرجع تاني؟؟! تفتكروا ده الـهدف؟؟ امالـ ايه؟

صح، انا لما احب أقتل شخص، قررت أقتل محمد مثلاً, ممكن أقتله يبقى موته موت مباشر يعني، و ممكن اسيبه في الـقوضه من غير ماحطله لا أكل ولا شرب يقوم يموت لوحده، هكذا تعاملنا مع الـbacteria.

انا لو وقفت الـGrowth بتاعها فتره طويله هتموت لأنها مش هتلاقي growth factor مش هتلاقي

growth requirement مش هتdivide هتموت لوحدها،
عشان كده بقولك الـممارسه الـغلط بقى، لما دكتور يوصفلك Antibiotic و يقولك استخدم الـantibiotic ده ل course أسبوع مثلاً, هتبدأ تاخده يوم تلاقي نفسك اتحسنت تقوم موقف الـعلاج. اهو دي احدى الـمشاكل الـلي بنعاني منها و احنا بنتناول Antibiotics فا عشان كده لازم تبقى عارف ان الـفتره الـكافيه للAntibiotic عشان يقدر يkill الـorganism بأنه يوقف الـgrowth بتاعته فتره كافيه لحد ما الـorganism يموت انتا كا دكتور، وانتا كامريض لازم تسمع الـدكتور الـلي يقولك خد الـAntibiotics دي لمده 5 ايام، حاضر، مش أول ماتحسن أوقف الـعلاج. لأن انتا مش عارف قد يكون الـAntimicrobial agent bacteriostatic و تقوم انتا تحس بتحسن لحظي تقوم تفرح و توقف الـعلاج و يقوم الـorganism يستجمع قواه مره أخرى واضحه دي؟

## Bactericidal Agent

اما الـAntibiotic الأحسن بقى؟ مانا لازم افضل حاجه، يبقى اسمه Bactericidal و كلمه cidal يعني قاتل.
يبقى bactericidal agent مالـه؟ ده الـantimicrobial agent that kill organism بشكل مباشر.
و ده الـmultiplication ميقدرش يبقى resumed مره أخرى لما نوقف الـعلاج، خلاص الـorganism مات انتهى, هيرجع منين؟
عشان كده هتشوف دلوقتي في أختيارنا للantibiotics نفضل أن الـAntibiotic الـلي اخترهولك يكون Bactericidal.
واحد يقولي طب امته الـدكتور يلجأ للbacteriostatic؟؟ لما الـbactericidal ميكنش مناسب لهذا الـمريض، عنده حساسيه, ممكن يعمله complication, غالـي عليه whatever أي حاجه.

## Selective Toxicity

طيب ادي الـdefinition الـلي دالـيا اشارت عليه من شويه. يعني ايه Selective toxicity
يعني عشان استخدم الـAntibiotic في ان انا أقتل organism لازم الـantibiotic ده يتوفر فيه شرط مهم، ايه؟
اني أقتل الـorganism من غير ماعمل harming للـ host
دلوقتي في bacteria موجوده جوا بني أدم، انا عايز أبلع الـبني أدم ده antibiotic أو أحقنه antibiotic بحيث الـAntibiotic ده يروح يهاجم الـbacteria بس Selectively ، و يبقى Toxic للbacteria

يبقى toxic للbacteria selectively، without harming the host،
يبقى ناخد الـعنوان بتاع الـكلام ده selective toxicity، تعريفه مهم جداً، يقولك the ability of the antimicrobial agent to harm the organism without harming the host،
احمد قال مثالـ بس تيجي نعمم؟ الـفكره بتاعه الـselective toxicity تعتمد على حاجه من اتنين يأما في Target مش موجود في الـBacteria و مش موجود في الـhost، او موجود في الـBacteria مختلف عنه في الـ host، يأما الـbacteria تكون بتستخدم biologic event or chemical pathway معينه necessary to the organism but not to the host هقوم أضرب الـpathway دي،

تاني ، يا الـbacteria عندها Structure أو Target أو Receptor و found only in the host،
مين يديني مثالين مش واحد،

1.الـلي قالـه أحمد.. ribosome في الـbacteria = 70S و في الـبني أدم = 80S فا لما ادي Antibiotic يinhibit الـProtein synthesis عند الـ70S ribosome يبقى يمنع الـprotein synthesis عن الـ organism بس لكن الـprotein synthesis بتاع الـhost متأثرش، harm the organism without harming the host ده مثالـ شهيييير،

2.ايه تاني؟ الـcell wall الـcell wall بتاع الـbacteria، ليه هو الـبني أدم معندهوش cell wall ولا أيه؟

عنده cell membrane، امالـ ايه الـلي في الـCell wall بتاع الـBacteria الـلي مختلف اكيد و مش موجود في الـcell membrane بتاع الـبني أدم، الـخامه الـلي اسمها Peptidoglycan منا أضرب الـ Peptidoglycan ما الـPenicillin بيضرب الـpeptidoglycan و يمنع الـsynthesis بتاعه، أضرب الـ peptidoglycan وانا مطمن، ليه؟ لأن الأنسان معندهوش peptidoglycan فا لا يتأثر بهذا الـ Antibiotic،

طيب، يأما أيستغل أن الـorganism يكون فيه metabolic pathway محتاجها ضروري و اوقفها،
مين بقى يقولي مثالـ؟ مرت عليكوا في الـكيميا،
الـfolic acid synthesis في الـbacteria يا ولاد معتمده انها بتصنع الـFolic acid بنفسها، الـبني أدم بياخد folic acid جاهز،
لما امنع الـsynthesis of Folic acid هأثر على الـbacteria ولا الـبني أدم؟
لأن الـبني أدم الـلي هو محتاجه هيدخله بtrace amounts و يجيله جاهز في الأكل، لكن الـBacteria متعرفش تستغل الـfolic acid الـجاهز لازم تعمله جواها، أقوم ضارب الـpathway بتاعه الـFolic acid synthesis يبقى انا كده بأثر على الـbacteria بدون مأثر على الـhost شفتوا الـفكره اهي،
تاني الـselective toxicity بتيجي define، بتيجي account، بتيجي كده MCQ جمل لئيمه كده خلوا بالـك ركز،

selective toxicity يعني عايز drug يبقى toxic لحاجه و مش toxic لحاجه ادي معنى الـ definition الـلي هنا
يعني الـdrug يحدد هو Toxic لمين و مش Toxic لمين، او بمعنى أدق أنا الـلي أselect الـdrug يكون toxic to the organism لكن مش harmful to the host، ادي معنى selective toxicity
و ده يعتمد على حاجه من اتنين
يا الـdrug يقدر يrecognize specific target موجود على الـorganism مش موجود على الـhost،
او specific receptor موجود على الـorganism مش موجود على الـhost، يأما يضرب pathway يكون Essential to the organism but not to the host، سهله؟ و قلتلكوا الـمثال بتاعي،
peptidoglycan و ribosome subunits و الـfolic acid synthesis،
@spectrum of Activity

بعضكم يشتري علبه الـدوا يلاقي مكتوب عليها واسع الـمدى او broad spectrum، فا لازم ناخد هذا الـ

Definition،
يعني ايه broad spectrum؟ يعني The range of organisms that can be affected by the antibiotic،
في antibiotics تقدر تضرب Wide variety of antibiotics، تقدر تقتل gram negative and gram positive cocci and bacilli مثل هذا الـantibiotic هسميه Broad spectrum اهو

يبقى الـSpectrum بتاع الـActivity بتاع الـAntibiotic يعني الـrange of microorganisms that can be affected or influenced by the antibiotic
واسمي الـantibiotic بتاعي broad spectrum لو يقدر يinhibit الـgrowth بتاع wide range or variety of organisms ، gram positive على gram negative،
امالـ امتى اسميه narrow spectrum؟ لما يبقى أديق، لما يقدر يضرب مجموعه واحده من الـBacteria يضرب Gram positive بس أو Gram negative بس،
امالـ اسميه limited spectrum امتى؟ خلوا بالـكم كل تعبير أديق من الـلي قبله ها، كان Broad بقى narrow بقى limited و يبقى limited لما يقدر يعالـج Specific disease او يأثر على organism معين،

تفتكروا انهي أفضل في استخدام الـAntibiotics؟ نستخدم الـBroad spectrum ولا الـnarrow spectrum ولا الـlimited spectrum؟ ولا خير الأمور الـوسط؟ هعتبره unknown و لحد ماتيجي نتيجه الـتحليل من الـمعمل هحاول أnarrow down the spectrum، يعني دلوقتي مريض جالـي انا مش عارف الـinfection الـلي عنده خدت Sample بعتها الـمعمل، منتظر الـنتيجه الـنتيجه بتاخدلها يومين على ماتيجي تحسباً؟ ادي broad spectrum او حتى أدي 2 antibiotics combined drugs، لو جاتلي بقى الـنتيجه و عرفت بقى الـorganism sensitive لمين أدي هذا الـDrug الـلي يناسب هذا الـorganism فقط. و ياريت يكون As limited as possible عشان اتفادى الـcomplications الـلي هنعرفها دلوقتي،
حد عنده سؤالـ يا ولاد او حاجه تحبوا نعيدها؟ ها؟

الـantimicrobial chemotherapeutic agent ازاي توصلنالـه؟ تمام،
الـناس بتوع الـPharma لما بدأوا يعرفوا الـstructure بتاع الـbacteria الـلي هياجمه بدأوا يفكروا في الـ Chemical agents الـلي ممكن توقف عمل component معين جوا الـbacteria او ممكن تضرب structure معين جوا الـbacteria، يعني مثلاً ممكن نعمل Drug يمسك في Surface protein و نبوظه، شغله بقى الـPharma ، ممكن يمسك في الـprotein ده يعمله Denaturation او Degradation، أستغلوا معلوماتهم في أنه يضرب Component معين أو يمنع Function معينه جوا الـBacteria ناهيك عن انهم بدأوا يتعلموا الـكلام ده من الـantibiotic بس بدأوا يجودوا بقى،

## Mechanism of Action of Antimicrobial Agents

هفكركوا بالـStructure بتاعه الـbacterial cell الـي درسناها في chapter 2
في الـقلب كده في الـنص في أيه؟؟ الـchromosome، حلو قوي،
محاط ب أيه او suspended في ايه؟ cytoplasm جميل،
و الـCytoplasm ده فية components مهمه؟ Essential أيوه، زي مين؟ زي الـRibosomes الـلي

بنصنع عندها الـProteins

طيب الـcytoplasm يبقى طاير كده في الـجو؟؟ لازم يكون محاط بحاجه، لازم يبقى enclosed by a cytoplasmic membrane، طيب و هذا الـcytoplasmic membrane ضعيف خفيف، ممكن osmotic pressure عالـي يفرقع الـخليه، مش كده؟ يبقى لازم يبقى محاط بحاجه tough/rigid اسمها Cell wall ،

يبقى كده كأن في 4 components في الـstructure اساسين، مينفعش bacteria تعيش من غيرهم، صح؟

هما الـchromosome او الـnucleic acid بشكل عام، والـcytoplasm بالـمحتويات الـessential بتاعته زي الـribosomes و الـcytoplasmic membranes و الـcell wall مش صح؟
لكن هناك bacteria عندها حجات ، optional يعني في bacteria تبقى motile عشان عندها حاجه اسمها flagella الـorgan of movement، في bacteria تقدر ت Adhere لل wall of host لأن عندها حاجه اسمها الـFimbria، ده مش موجود في كل الـbacteria، في Bacteria تحيط نفسها ب extracellular layer بره زي الـCapsule صح، في Bacteria لو اتعرضت لunfavourable condition تعمل Spore.

أنا بقى لو بشتغل pharma و عايز أضرب الـBacteria اضرب أنهي structures؟؟ الـEssential لأني لو ضربتها الـorganism هيموت، و دي الـلي موجوده في كل الـBacteria،
يبقى هدفي اني أinhibit الـCell wall synthesis، او هدفي إني أعمل destruction للcytoplasmic membrane، او هدفي اني اعمل inhibition للprotein synthesis عند الـribosomes، او امنع الـ replication او الـduplication of DNA، دي الـنقاط الـ4 الـلي ممكن استغلها في علاج الـbacteria صح؟
لكن ماذا لو ضربت الـ Flagella؟ الـbacteria هتبطل تتحرك لكن still هتsurvive و هتgrow و هت replicate.

ماذا لو ضربت الـFimbria؟ مش هتadhere يعني؟ بس هتGrow و تdivide
ماذا لو ضربت الـCapsule؟ عادي still عايشه و بتreplicate و تdivide،
يعني خليك ذكي، عشان كده دايماً تعرف، يعني الـكتاب مكانش كاتبلك ان دول optional و دول essential،
لكن لو تفتكروا احنا قسمناهم من اول مابدأنا مين هما الـEssential components و قلتل اهميه الـتقسيمه دي هنعرفها قدام،

لما اعرف الـEssential components بتاعه الـbacteria يبقى انا اعرف ازاي أهاجم هذه الـessential components في الـعلاج بالـantibiotics، تعالـى كده نشوف، و عشان كده هيبقى عندك 4 عناوين، صح؟ مش ده الـلي انت متوقعه؟

## A- Inhibition of Bacterial Cell Wall Synthesis

these antibiotics are bactericidal with minimal tissue toxicity، الـtissue بتاعه مين

الـbacteria ولا الـHost؟ الـbacteria ملهاش Tissue يبقى هو قاصد الـhost هنا يبقى بتحقق شرط الـ Toxicity الـلي قلنا عليه من شويه.

these antibiotics الـلي هتهاجم الـCell wall يبقوا bactericidal، يبقى الـbacteria مش هتكون عندها cell wall intact، و الـosmolartiy تكمل، الـPenicillin في حد ذاته مش قاتل، كل الـحكايه انه عارف ازاي ها، من اين تأكل الـكتف، أنا لما امنع الـPeptidoglycan synthesis يبقى كده هخلي الـ bacteria الـcell wall بتاعها defective تقوم تتعرض لمشاكل الـosmotic pressure، الـ Cytoplasm عنده high osmotic pressure يصل الـى ما يعادل ضغط جوي 25-5 osmotic pressure، يعني الـbacteria بطبعها hypertonic، يبقى إذا لو الـcell wall بقى Defective وجودها في أي جو بالـنسبلها relatively hypotonic يخليها تWater imbibe و تتنفخ و تفرقع، ادي الـلي الـPenicillin بيعمله.

مره طالـب بسالـه ايه هي الـMechanism of action of penicillin يعني ازاي الـPenicillin بيوصل من اول ما الـعيان بيبلعه او بيحقنه لحد ما الـbacteria بتموت، قالـك هيهاجم الـpeptidoglycan ماشي، و بعدين، و يقف عند كده لأن هو بيهاجم الـcell wall و بس و سكتنا! طب اربط بقى بالـكلام الـلي قلناه زمان، ماهو الـCell wallبي protect الـbacteria من ايه؟؟ بيحمي الـCytoplasmic membrane الـضعيف الـلي تحته من فرق الـOsmotic pressure.

يبقى لما اكسر الـCell wall سبت الـكوره في ملعبي الـCytoplasmic membrane ميقدرش على الـ difference بتاع الـOsmotic pressure، الـbacteria بتimbibe و تتنفخ و تفرقع صح؟ فا كونك تقول جزء و تقف ده مقبول لكن في طالـب تاني تسالـه الـPenicillin يعمل ايه لو اديته لمريض عنده bacterial infection؟؟ يقولك بيحول الـbacteria لل-L-forms.

أيه رأيك الأجابه دي صحيحه ولا مش صحيحه؟ الـطبيعي، لما الـBacteria تكون بطبيعتها hypertonic يبقى طبيعي ان تكون معظم الأجواء الـلي حوليها hypotonic بالـنسبالـها. يبقى الـمنطقي لما ادي Penicillin في الـغالـب الأعم هيقتل الـbacteria الأ الـException افانتا متجاوبش بـException، الأ لو تصادف الـ Bacteria كانت موجوده في جو As hypertonic as its cytoplasm يعني isotonic بالـنسبلها، ولما اشيل الـCell wall مفيش ميه تدخل ولا تخرج يبقى الـBacteria تفضل عايشه يبقى في الـحالـه دي اسمها L-forms، و يمكن بعضكوا مركزش في الـحته دي، هو الـL-form نوع معين من الـbacteria ولا لما الـBacteri تتعرض للظروف دي تبقى L-form؟ اي Bacteria يا ولاد عندها cell wall و الـPenicillin شال الـcell wall بتاعها لكن تصادف انها موجوده في جو isotonic فا قدرت تsurvive الـظروف دي تبقى L-form اياً كان الأصل بتاعها هي مين في الأصل، واضح؟

طيب نكمل، هقولك Give reason، why penicillin is bactericidal with minimal tissue toxicity؟

و الأجابه bactericidal عشان يهاجم Essential targets زي الـcell wall يقوم يخلي الـخليه ت

With minimal tissue و Osmotic pressure، فرق الـSurvive و متقدرش تـimbibe water toxicity يعني الـpenicillin هيبقى harmful to the organism و harmless to the host هيهاجم Target موجود only in the organism but not present in the host الأ و هو الـ Peptidoglycan.

طيب يا ولاد،
من اشهر الأمثله اللي بتهاجم الـpeptidoglycan، موجموعه الـantibiotics اللي اسمها Beta lactam و يتزعمه الـPenicillin و الـcephalosporin ، هتاخد الكلام ده بالتفصيل في الـPharma و يتشرحلك يعني ايه beta lactam ring..

طيب دول بيمنعوا، بيمنعوا ايه في الـPeptidoglycan synthesis؟ الـlast steps بتاعه التكوين ، واحد يقولي احنا مأخدناش الـpeptidoglycan لأ والله اخدناه، خدنا ان الـpeptidoglycan ده complex polymer معمول من 3 خامات N-acetyl glucose amine و N-Acetyl uremic acid و بيربط بينهم tetrapeptide side chains، الـPenicillin أثناء تصنيع الـpeptidoglycans يتدخل في late step.

طب و الـPenicillin بيخش الخليه عشان يمنع الـlast step دي ازاي؟؟ بيمسك في الـReceptor موجود على الـcell wall من بره الأول أسمه PBP، Penicillin binding protein، يعني الـcell wall بتاع الخليه موجود عليه من بره receptor اسمه Penicillin binding protein يقوم الـPenicillin يجي يمسك في الـ receptor ده و يخش الخليه و يروح يشتغل فيه؟ عند الـcytoplasmic membrane ليه؟ عشان الـ Cytoplasmic membrane هو الـSite المسؤول عن الـbiosynthesis of cell wall، خدوا بالكم ، الـPenicillin هتاخدوا الكلام ده بالتفصيل في الـPharma احنا بس بنديكوا الكلام كده بشكل عام الـpenicillin هيمسك في Receptor اسمه Penicillin binding protein و يقوم يخترق الخليه و يخش عند الـCytoplasmic membrane و يجي عند الـlast steps بتاعه synthesis بتاعه الـ peptidoglycan و يوقف تصنيع الـpeptidoglycan، يقوم الـCell تطلع ب defect في الـCell wall بتاعها فا تفرقع و تموت ماشي؟

خلي بالك انا بقول الكلام ده ليه، عشان في مجموعه تانيه من الـAntibiotics بتشتغل على الـcell wall أيضاً اسمها مجموعه الـglycopeptides ، و يتزعمها Antibiotic اسمه (لازم تحفظ الأسم ده) Vancomycin ، مهم جداً
ماله بقى؟ دا ميمسكش في الـpenicillin binding protein، ده بيـdiffuse و يروح عند الـ cytoplasmic membrane و يمنع الـEarly steps بتاعه تكوين الـpeptidoglycans،
مره جبنا سؤال صعب، احنا مجاوبينه في الكتاب بس حتى اجابته صعبه شويه في الفهم،

أقولك ايه، هل ينفع لو الـbacteria resistant لل penicillin أني اعالجها بالـvancomycin؟ للوهله الأولى هتقول مينفعش،
واما اسالك ليه هتقولي أصل الأتنين بيشتغلوا على الـcell wall فا اللي هيخليها resistant للPenicillin

منطقي جداً انها تبقى resistant للvancomycin ، لكن لما تعرف الـتفاصيل هتعرف ان الأجابه هي الـعكس،

نعم عندما يكون الـResistant organism للPenicillin ينفع أعالـجه بالـvancomycin، ليه؟
لأن الـ2 drugs بينتموا ل 2 different groups بيشتغلوا على 2 different sites و بيأثروا على 2 different steps، فا الـBacteria لو هتعمل mechanism هتقاوم به الـPenicillin مش بالـضروره الـ mechanism ده ينطبق على الـVancomycin، أنا بركز على الـنقطه دي، عشان ان شاء الـله لما ندرس قدام bacteria اسمها Staphylococci الـلي اصبح 90% منها Resistant للPenicillin، الـdrug of choice هو الـVancomycin فا هتبقى فاهم ليه، لأن الـVancomycin بيattack صحيح الـCell wall بس ب different steps و بيشتغل على different sites دي اجابه هذا الـسؤالـ و الـكتاب كاتبهالـك.

الـStaph بالـذات في علاجها مرت معانا بمراحل تاريخيه، بدأنا بالـpenicillin الـعادي بقت penicillin resistant،
عملنا Penicillin derivative اسمه Methicillin، بقت Methicillin resistant و سموها الـ MERSA يمكن سمعتوا عنها في حياتكم ، يعني Methicillin resistant Staph Aureus ، رحنا اديناها Vancomycin فا بقى في حاجه اسمها VERSA الـلي هي Vancomycin resistant Staph Aureus ،
فا لحد دلوقتي وربنا يستر بندي linezolid و sterptogramin يوم الـجمعه الـلي فات في الأهرام الـصفحه الأولى يقولك مؤسسه الـصحه الـعالـميه تعلن عن 7 bacteria resistant لكل الـAntibiotics الـموجوده و بعضهم موجود في مصر، أبتلاء بقى، عشان نشتغل بقى، كل مانطلع حاجه تبقى Resistant لها،
في مجموعه تالـته بتشتغل زي الـتانيه اسمهاcycloserine & bacitracin.

سؤالـ أكيد هتسالـوه كلكم، هو حفظ اسامي الـantibiotics مهم؟ نعم. بقدر الأمكان حاول تحفظ اسامي الـ Antibiotics،
الأسباب حاجتين:
واحد ان كده او كده هتدرسها في الـPharma، بل على الـعكس انتا هتحفظ كمان اسامي الـAntibiotics و Account عنه كمان فانتا كده او كده مصيرك هتحفظه، اتنين اني ممكن استغلهم في أسئله الـMCQ.
يعني انا لم اسالـك سؤالـ دلوقتي all the following drugs can target the cell wall except،
الأختيارات الـPenicillin نعم, الـCephalosporin نعم.
الـvancomycin نعم, الـVacetracin نعم, و جايبلك اسم Antibiotic من مجموعه أخرى، يبقى هو ده الأختيار الـخاطئ أو بالـعكس، one of the following drugs can inhibit the synthesis of the cell wall، و اجيبلك من الـمجموعات الأخرى و واحد من دول، يبقى انا عشان ميضحكش عليا في سؤالـ MCQ لازم ابقى حافظ الأمثله كويس.

أهو الـجمله يا ولاد، الـvancomycin can be used successfully in infections caused by Beta lactam resistant staphylococci، لو عندي Staphylococci resistant للـ B lactam antibiotics ممكن الـجأ للمجموعه الـتانيه الـي هما الـglycopeptides رغم انهم بيشتغلوا على

الـcell wall هنا هقولك علل، الأجابه أهي، لأنهم بيشتغلوا بـ2 different mechanisms في 2 different sites مش معنى ان organism resistant لواحد فيهمان بالـضروره يكون resistant للتاني،

B- Interfere with the Cell Membrane Function

أول جمله هقولك علل الـAgents الـلي بتشتغل بهذه الـmechanism في الـغالـب بيعملوا Toxicity فا Give reason

الـAntibiotics which inhibit the bacterial cytoplasmic membrane are toxic to the human host،

عشان هما بيهاجموا الـCytoplasmic membrane و الـhuman عنده cytoplasmic membrane ها، همشي الأجابه دي صح بس همشيها الأجابه بلغه مش حلوه، بص الـلغه الـجميله برضو احنا بنحترم الـلغه دي، بص كده، الـ الـلغه هنا لها معنى علمي خطير،

Due to the narrow margin of selective toxicity، كده تبقى راجل تتكلم علم، يعني ايه؟

يعني الdrug عنده narrow margin مش عارف يفرق قوي تركيبه الـCytoplasmic membrane بتاعه الـbacteria عن الـcytoplasmic membrane بتاعه الـHost، هي نفس الـجمله الـلي قلتلهالـي في الأول بس دخلت كلمه Selective toxicity معايا، بص كده، لما يبقى في narrow margin of selective toxicity يعني الـantibiotic قادر يعرف الـفرق بين مثلاً هنا في peptidoglycan و هنا مفيش، لكن الـلي مفيش cytoplasmic membrane له تركيبه معينه من الـAmino acids و الـ glycoproteins

وإذا كان في اي حاجه similar في الـStructure و الـبني أدم برضو phospholipid bilayer فا الـ antibiotic ياعيني مش عارف يميز الـStructure بين ده و ده أو في فرق بسيط الـAntibiotic مش عارف يتحرك فيه يبقى دي اسمها narrow margin of selective toxicity.

لكن بأكدلك ان لو معرتش تقول الـجمله دي أو صعبه عليك و قلتها بأسلوبك و قلت ان عشان الـبني أدم برضو عنده Cytoplasmic membrane و similar للcytoplasmic membrane بتاع الـbacteria هتاخد نفس الـدرجه هو ده الـمعنى، احنا برضو عندنا Cytoplasmic membrane و في بينهم similarity لو عايز تقولها علم يبقى عشان الـmargin الـتركيب ديق قوي، يبقى الـantibiotic مش عارف يميز هسمي الـجمله دي narrow margin of selective toxicity

هنا بقى عندي Antibiotics تضرب الـfungus حتى هنسميها Antifungal drugs و Antibiotics تضرب الـcytoplasmic membrane بتاع الـBacteria،

الـAntibacterial اشهر أمثلته الـ polymyxin والـantifungal اشهر أمثلتهم الـmycostatin او الـ Nystatin،

على فكره بقول الأسم ده عشان الـلي فيكم عنده أخ صغير و يحصله Fungal infection في لسانه تلاقي في دوا كده بيتنقط بقطاره كده ده اسمه mycostatin يبقى الـnystatin ده Antifungal ،

أسالـك سؤال أخطر؟